



Arzneiverordnung
in der Praxis
Sonderheft

Empfehlungen zur Therapie von Fettstoff- wechsel- störungen

2. Auflage



ARZNEIMITTELKOMMISSION
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT





Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, d. h. eine ausreichende „Evidenz“, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen. In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Letalität Vorrang vor Surrogatparametern wie z. B. Senkung von LDL-Cholesterin oder Blutdruck. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein.

Die Therapieempfehlungen versuchen daher, insbesondere mit den „*Kategorien zur Evidenz*“ transpa-

rent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation die Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen können aber nur eine Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, bei der eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muß. Hinzu kommt, daß es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen das für den Patienten Richtige zu tun.

Kategorien zur Evidenz

-  Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studie) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.
-  Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.
-  Negative Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews. Negative Aussage gut belegt.
-  Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Inhaltlich abgestimmt mit der European Atherosclerosis Society (EAS)

AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen

2. Auflage, Juli 1999

INHALT

VORWORT 2

GRUNDLAGEN 3

Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie	3
Definition und Klassifikation	3
Diagnostik	4

THERAPIE 5

Bedeutung der lipidsenkenden Therapie	5
Stufenschema der Therapie	6
Primäre Fettstoffwechselstörungen	6
I. Hypercholesterinämie	6
II. Kombinierte Hyperlipidämie	12
III. Hypertriglyceridämie	14
Sekundäre Fettstoffwechselstörungen	16
Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen	17

LITERATUR 18

ANHANG 20

Zur Methodik der Leitlinienerstellung	20
---	----

VORWORT

Die Therapieempfehlungen zu Fettstoffwechselstörungen erscheinen nunmehr in zweiter Auflage. Seit der ersten Auflage 1996 wurden mehrere klinische Studien publiziert, die den Nutzen einer lipidsenkenden Therapie untermauern. Eine Aufgabe der aktualisierten Therapieempfehlungen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien ist es, unter Einbeziehung dieser neueren Arbeiten *Transparenz zu den Wirksamkeitsbelegen* für Lipidsenker zu schaffen, d. h. darzustellen, mit welchen dieser Wirkstoffe welche therapeutischen und prognostischen Ziele erreichbar sind. Hierzu dient die unten angegebene Klassifizierung in verschiedene „*Kategorien zur Evidenz*“.

Die zweite wichtige Aufgabe besteht darin, Hilfe zur *Indikationsstellung* einer Behandlung mit Lipidsenkern gemäß dem individuell vorliegenden kardiovaskulären Risiko zu geben. Die individuelle Risikoabschätzung wird anhand einer von verschiedenen europäischen Gesellschaften erarbeiteten Tabelle (1) ermöglicht. Vom ermittelten Risiko hängt ab, ob medikamentös behandelt werden sollte und welche Zielwerte für Cholesterin anzustreben sind.

Diese Therapieempfehlungen repräsentieren den Konsens der jeweiligen Fachmitglieder, der allgemeinmedizinischen Kommissionsmitglieder und

des Vorstandes der Arzneimittelkommission.

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen
(Vorsitzender)

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

1. WOOD D, DE BACKER G, FAERGEMAN O, GRAHAM I, MANCIA G, PYÖRÄLÄ K TOGETHER WITH MEMBERS OF THE TASK FORCE: Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.

Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie

Cholesterin und Triglyceride sind nicht wasserlöslich und werden daher im Plasma als Bestandteile von Lipoproteinen transportiert (Tabelle 1).

Lipoproteine, vor allem LDL (Low Density Lipoproteins) und IDL (Intermediate Density Lipoproteins) haben eine Schlüsselrolle bei Entstehung und Verlauf der Arteriosklerose. Der therapeutische Nutzen der Lipidsenkung stützt sich auf den in zahlreichen Interventionsstudien erbrachten Nachweis gefäßanatomischer Verbesserungen (quantitative Koronarangiographie) und vor allem auf die Senkung kardiovaskulärer Ereignisse, deren Ausmaß weit über die erwarteten Konsequenzen der koronarangiographischen Befunde hinausging. Plausible Theorien zur Erklärung dieses klinischen Nutzens sind die Vermeidung von Plaque-Rup-

turen und die Verbesserung der Endothel-Dysfunktion.

HDL (High Density Lipoproteins) sind am Rücktransport von Cholesterin aus den peripheren Geweben beteiligt. Für HDL-Erhöhen wird ein protektiver Effekt auf die koronare Herzkrankheit (KHK) angenommen, während verringerte HDL vor allem in Verbindung mit erhöhten Triglyceriden ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beinhalten.

Die Behandlung erhöhter Triglyceridkonzentrationen kommt bei hohem kardiovaskulärem Risiko in Betracht und ist bei Triglycerid-assoziiierter Pankreatitis absolut indiziert.

Definition und Klassifikation

Hyperlipoproteinämien stellen Erhöhungen der Plasmakonzentration einer oder mehrerer Lipoproteinklassen dar. Nach therapeutischen Gesichtspunkten werden Fettstoffwechselstörungen eingeteilt in (1):

- Hypercholesterinämien LDL ↑
- Kombinierte Hyperlipidämien LDL ↑ + VLDL ↑, IDL ↑
- Hypertriglyceridämien VLDL ↑, Chylomikronen ↑

Die Erhöhung der Plasmakonzentrationen der VLDL (Very Low Density Lipoproteins) geht meist mit einer Verminderung der HDL-Konzentration einher.

Sekundäre Fettstoffwechselstörungen sind Dyslipoproteinämien, die sich durch erfolgreiche Behandlung der Grundkrankheit normalisieren. Die häufigsten Ursachen sekundärer Fettstoffwechselstörungen finden sich in Tabelle 2.

Die in der Praxis am leichtesten erfaßbaren Hinweise auf eine genetisch bedingte Fettstoffwechselstörung (Tabelle 3) sind die familiäre Häufung und eventuell das Ausmaß der Befunde.

Eine Cholesterinkonzentration von > 350 mg/dl und Triglyceridwerte von > 400 mg/dl kommen allein alimentär

Tabelle 1: Charakteristika von Lipoproteinen im Plasma

Lipoproteine	überwiegender Lipidanteil	Herkunft	klinische Bedeutung
Chylomikronen und Remnants ¹⁾	Triglyceride	Dünndarm	postprandiale Hyperlipidämie, pathologische Vermehrung als massive Hypertriglyceridämie (z. B. Chylomikronämie)
VLDL und IDL ²⁾	Triglyceride	Leber	erhöht bei primären und sekundären Hypertriglyceridämien
LDL	Cholesterin	Abbau triglyceridreicher Lipoproteine	erhöht bei primären und sekundären Hypertriglyceridämien
HDL	Cholesterin	Leber, Darm, Abbau triglyceridreicher Lipoproteine	Cholesterin-Rücktransport aus peripheren Geweben, protektiv für KHK

1) Remnants entstehen aus Chylomikronen; 2) IDL gehen aus den VLDL im Plasma hervor

bedingt kaum vor. Die Abgrenzung genetischer Hyperlipoproteinämien ist vor allem für die Indikationsstellung zur Primärprävention hilfreich.

Diagnostik

Die Diagnostik einer Fettstoffwechselstörung erfordert die Nüchternblutabnahme und eine Befundbestätigung durch Kontrolle nach frühestens einer Woche. Erkrankungen (Leber- und Nie-

Tabelle 2: Ursachen sekundärer Fettstoffwechselstörungen

Hypercholesterinämie	Kombinierte Hyperlipidämie	Hypertriglyceridämie
<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose • Nephrotisches Syndrom • Cholestase • Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> • Nephrotisches Syndrom • Diabetes mellitus (Typ 2) • Alkohol • Thiaziddiuretika 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus (Typ 2) • Alkohol • Niereninsuffizienz • Schwangerschaft • Metabolisches Syndrom • Arzneimittel: <ul style="list-style-type: none"> – Kontrazeptiva – Betarezeptorenblocker – Thiaziddiuretika – Glucocorticosteroide

Tabelle 3: Einteilung primärer Hyperlipoproteinämien

Bezeichnung	Häufigkeit	KHK-Risiko	Pankreatitis-Risiko	Befunde
Hypercholesterinämie				
„Polygene“ Hypercholesterinämie	sehr häufig (80 % aller Hypercholesterinämien)	variabel (beeinflusst von weiteren Risikofaktoren)	–	meist asymptomatisch
Familiäre Hypercholesterinämie	heterozygot: 1 : 500	sehr hoch (kardiovaskuläre Komplikationen im 3. (Männer) oder 4. (Frauen) Lebensjahrzehnt)	–	Cholesterinerhöhung seit Geburt, Arcus corneae und meist tendinöse Xanthome in Kindheit oder Adoleszenz pathognomonisch, obligat bei Homozygotie
	homozygot: 1 : 1 Mio.	extrem hoch (kardiovaskuläre Komplikationen in früher Kindheit)	–	
Kombinierte Hyperlipidämie				
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie	0,5–3 : 100	hoch (häufigste familiäre Fettstoffwechselstörung bei Infarkt-Überlebenden)	–	
Typ III-(Remnant-) Hyperlipoproteinämie, Dysbetalipoproteinämie	1 : 5.000 bis 1 : 10.000	hoch (Beginn symptomatischer Arteriosklerose ab 4. oder 5. Lebensjahrzehnt)	–	tubero-eruptive Xanthome möglich; Striae palmaris pathognomonisch
Hypertriglyceridämie				
Familiäre Hypertriglyceridämie	selten	isolierte (!) Triglyzeriderhöhung, keine Assoziation zu vorzeitiger KHK oder Pankreatitis	–	eruptive Xanthome möglich, wenn TG > 1.000 mg/dl
Chylomikronämie-Syndrom	selten	variabel; erhöht, wenn VLDL und Erhöhung der Chylomikronen	+++	eruptive Xanthome möglich, wenn TG > 1.000 mg/dl

renerkrankungen, akuter Myokardinfarkt, Infektionen) können die Repräsentativität der Stoffwechselbefunde beeinträchtigen. Kontrolluntersuchungen zur Bewertung von Wirksamkeit und Verlauf der Therapie sind erforderlich. Nach Einleiten einer Therapie erfolgen ein- bis zweimonatliche Kontrollen der Lipidparameter sowie des

Körpergewichts bis zur Einstellung der Hyperlipoproteinämie, danach halbjährliche bis jährliche Kontrollen. Im Screening auffällige Erhöhungen des Gesamt-Cholesterins mit präventivmedizinischen Konsequenzen (siehe Risikokategorien Tabelle 5) sind durch weitere Lipiddiagnostik abzuklären.

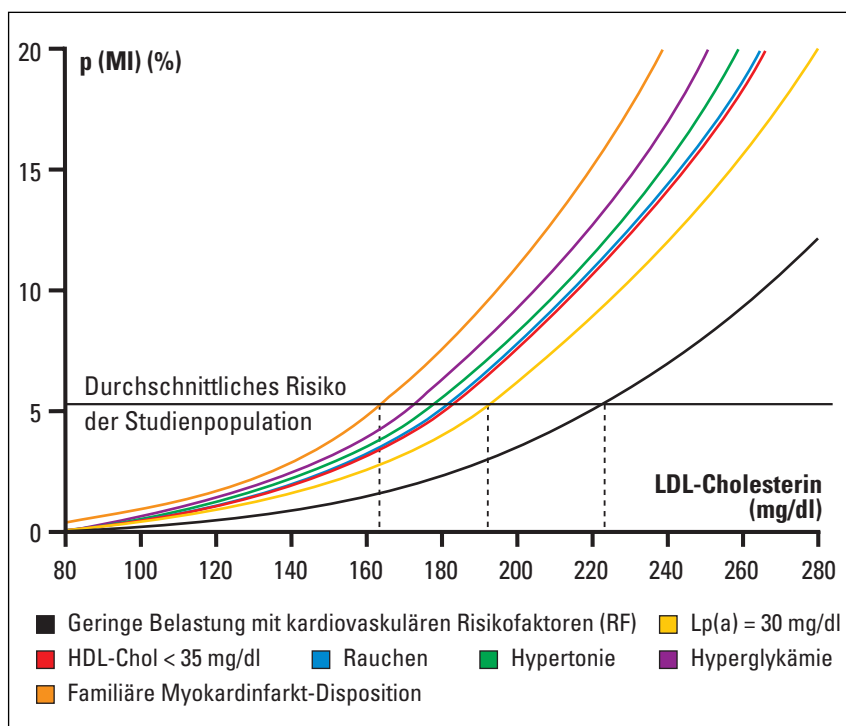
Parameter zur Bewertung der Behandlungsindikation sind dabei Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyceride. Besonders zur Bewertung erhöhter Triglyceride können vor Einleitung einer Therapie mehrere Kontrollen erforderlich sein.

Bedeutung der lipidsenkenden Therapie

Das LDL-Cholesterin ist ein hochspezifischer metabolischer Parameter zur

Bewertung des KHK-Risikos. Die Indikation zur Therapie wird, wie auch Abbildung 1 zeigt, durch das Vorhandensein weiterer Risikofaktoren wesentlich mitbestimmt (2). Die Abbildung

Abbildung 1: Myokardinfarkt-Risiko (p MI) primär herzgesunder Männer im Alter von 40–59,9 Jahren in Abhängigkeit von LDL-Cholesterin und zusätzlichen Risikofaktoren nach 10 Jahren Beobachtung in der GRIPS-Studie (3)



Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft dankt den Autoren der Studie für Erstellung und Überlassung dieser Abbildung.

THERAPIE

verdeutlicht, daß vor allem die Kombination von Risikofaktoren die Gefährdung und damit das Ausmaß des Nutzens einer lipidsenkenden Therapie für den Patienten erkennen läßt.

Der klinische Nutzen einer cholesterinsenkenden Therapie besteht in einer relativen Risikosenkung um mehr als 30 % für kardiovaskuläre Ereignisse. Metaanalysen kardiologisch-angiologischer Studien weisen auf eine Senkung zerebrovaskulärer Ereignisse unter Statin-Therapie hin (4, 5), jedoch liegt hierzu noch kein Beleg aus einer randomisierten kontrollierten Studie mit Schlaganfall als primärem Endpunkt vor. Kosten-Effektivitätsanalysen, die die neueren großen Interventionsstudien zugrunde legen, zeigen, daß die mit Lipidsenkung erreichte Abnahme der kardiovaskulären Morbidität mit einer Reduzierung notwendiger anderer Interventionen und mit einer Einsparung von Krankenhauskosten einhergeht (6). Ein weiteres Maß der Kosteneffektivität liefert die „number needed to treat“ (NNT), die angibt, wieviele Patienten behandelt werden müssen, um ein nachteiliges klinisches Ereignis (z. B. einen Myokardinfarkt) zu

verhindern. Klinische Studien (Tabelle 4) zeigen dabei: Je höher das vorhandene Risiko, desto geringer die NNT, d. h. eine lipidsenkende Behandlung ist in Sekundärprävention und Primärprävention um so effektiver und damit auch um so wirtschaftlicher, je größer das vorliegende kardiovaskuläre Risiko ist.

Entsprechend ihrer klinischen Bedeutung enthält Tabelle 5 die Indikationen für lipidsenkende Maßnahmen zur primären und sekundären Prävention sowie weitere spezielle Indikationen zur lipidsenkenden Therapie.

Stufenschema der Therapie

Abbildung 2 illustriert das stufenweise Vorgehen bei der Behandlung aller Fettstoffwechselstörungen, wobei – in Abhängigkeit vom zugrunde liegenden Gesamtrisiko (Tabelle 5) – erst nach unzureichendem therapeutischen Erfolg die nächsthöhere Behandlungsstufe zu wählen ist.

Primäre Fettstoffwechselstörungen

I. Hypercholesterinämie

Indikationsstellung zur Therapie

In der Vergangenheit oft diskutierte numerische Festlegungen bestimmter Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen im Plasma als Interventionsgrenzen für eine Behandlung müssen durch klinische Kriterien ergänzt werden. Die *Gesamtrisiko-Konstellation* des Patienten ergibt sich – der multifaktoriellen Genese kardiovaskulärer Erkrankung entsprechend – erst durch die Einbeziehung weiterer Risikofaktoren (2). Das Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren erhöht das KHK-Risiko überadditiv. Risikofaktoren, die die Indikation zur Behandlung atherogener Hyperlipoproteinämien stützen, sind vor allem die *arterielle Hypertonie*, *Diabetes mellitus*, *Zigarettenrauchen* und eine *Familienanamnese* mit gehäufter früher Arteriosklerose-Manifestation.

Nach Ausschöpfen nichtmedikamentöser Maßnahmen sollte die Indikation zur medikamentösen lipidsenkenden Behandlung gestellt werden bei:

1. Vorhandensein einer KHK oder anderer symptomatischer Arteriosklerose-Manifestationen (*Sekundärprävention*),
2. Patienten ohne Nachweis einer KHK oder anderer symptomatischer Arteriosklerose-Manifestationen, aber mit einem hohen Risiko (> 20 %), in den nächsten 10 Jahren (oder bis Erreichen des 60. Lebensjahres) ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (*Primärprävention*).

Die medikamentöse Behandlung von Hochrisikopatienten zur Primärprävention vereint einen bestmöglichen primärpräventiven Nutzen für den individuellen Patienten mit einer günstigen Kosten-Nutzen-Relation (10–12). Für die Evaluierung des individuellen kardiovaskulären Risikos sind Tabellen vorgeschlagen worden. Eine derartige Tabelle, die Hilfe bei der Indikationsstellung zur primärpräventiven Be-

Tabelle 4: Beziehung zwischen Ausmaß des Nutzens lipidsenkender Maßnahmen und kardiovaskulärem Risiko (7–9)

Risiko-stratifizierte Populationen	Ereignisrate [%]		Relative Risikoreduktion [%]	Absolute Risikoreduktion [%]	NNT
	Placebo	Behandlung			
Primärprävention					
WOS, geringes Risiko	5,0	3,5	30	1,5	66
WOS, höheres Risiko	20	14	30	6,0	17
Sekundärprävention					
CARE, geringes Risiko ¹⁾	21	22	-3	-1	–
CARE, höheres Risiko ²⁾	31	21	35	10	10
4S-Studie zum Vergleich	25,9	18	34	7,9	13

1) LDL < 125 mg/dl zu Studienbeginn; 2) LDL > 150 mg/dl zu Studienbeginn

handlung von Hypercholesterinämien geben soll, wird in Abbildung 3 vorgestellt. Mit Hilfe der Tabelle kann das individuelle (konstante) Risiko, in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis (neu diagnostizierte Angina pectoris, Myokardinfarkt, KHK-Tod, Schlaganfall, TIA) zu erleiden, abgeschätzt werden. Die Tabelle beruht auf Daten der Framingham-Studie (Anderson) und wird in ähnlicher Form von mehreren europäischen Fachgesellschaften (2) empfohlen. Hierbei

ist zu beachten, daß derartige Algorithmen immer nur eine Näherung an das tatsächliche Risiko erbringen können, da nur ein – wenn auch wichtiger – Ausschnitt des Risikospektrums dargestellt werden kann. Die Tabellen sind aber ein geeignetes didaktisches und diagnostisches Hilfsmittel, um auch dem Patienten die multifaktorielle Genese des Risikos bewußt zu machen und gleichzeitig die Höhe des Risikos orientierend abschätzen zu können.

Abbildung 2: Stufenplan lipidsenkender Maßnahmen

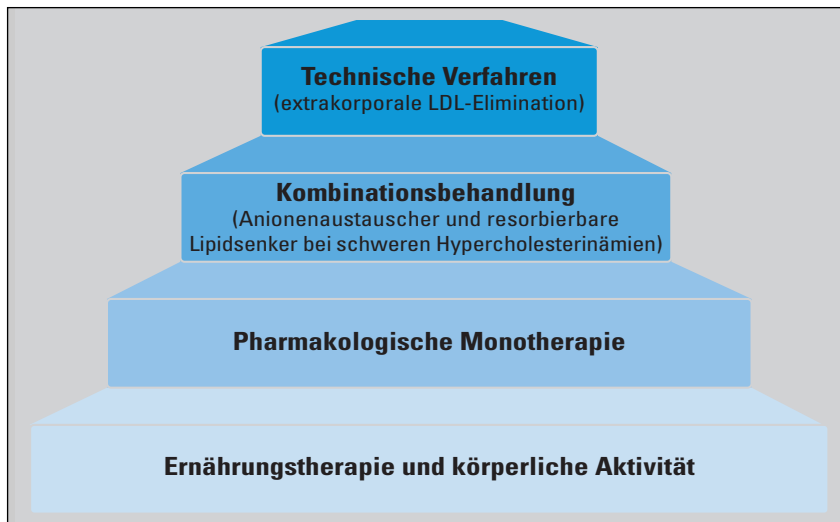


Tabelle 5: Indikationen zur medikamentösen lipidsenkenden Behandlung

<p>1. Prävention der KHK</p> <p><i>Primäre Prävention</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hypercholesterinämie und hohes Risiko (> 20 % in 10 Jahren) für ein kardiovaskuläres Ereignis <p><i>Sekundäre Prävention</i></p> <ul style="list-style-type: none"> KHK andere symptomatische Arteriosklerose-Manifestationen <p>2. Weitere Indikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> Therapie und Prävention der Pankreatitis bei massiver Hypertriglyceridämie Nephrotisches Syndrom mit Hypercholesterinämie
--

Therapieziel

Wesentliche Ziele der Therapie von Fettstoffwechselstörungen, hier der Hypercholesterinämie, sind in absteigender prognostischer Bedeutung:

1. Senkung der Gesamtlebitalität,
2. Senkung der kardiovaskulären Letalität,
3. Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (Morbidität) und
4. Senkung des LDL-Cholesterins.

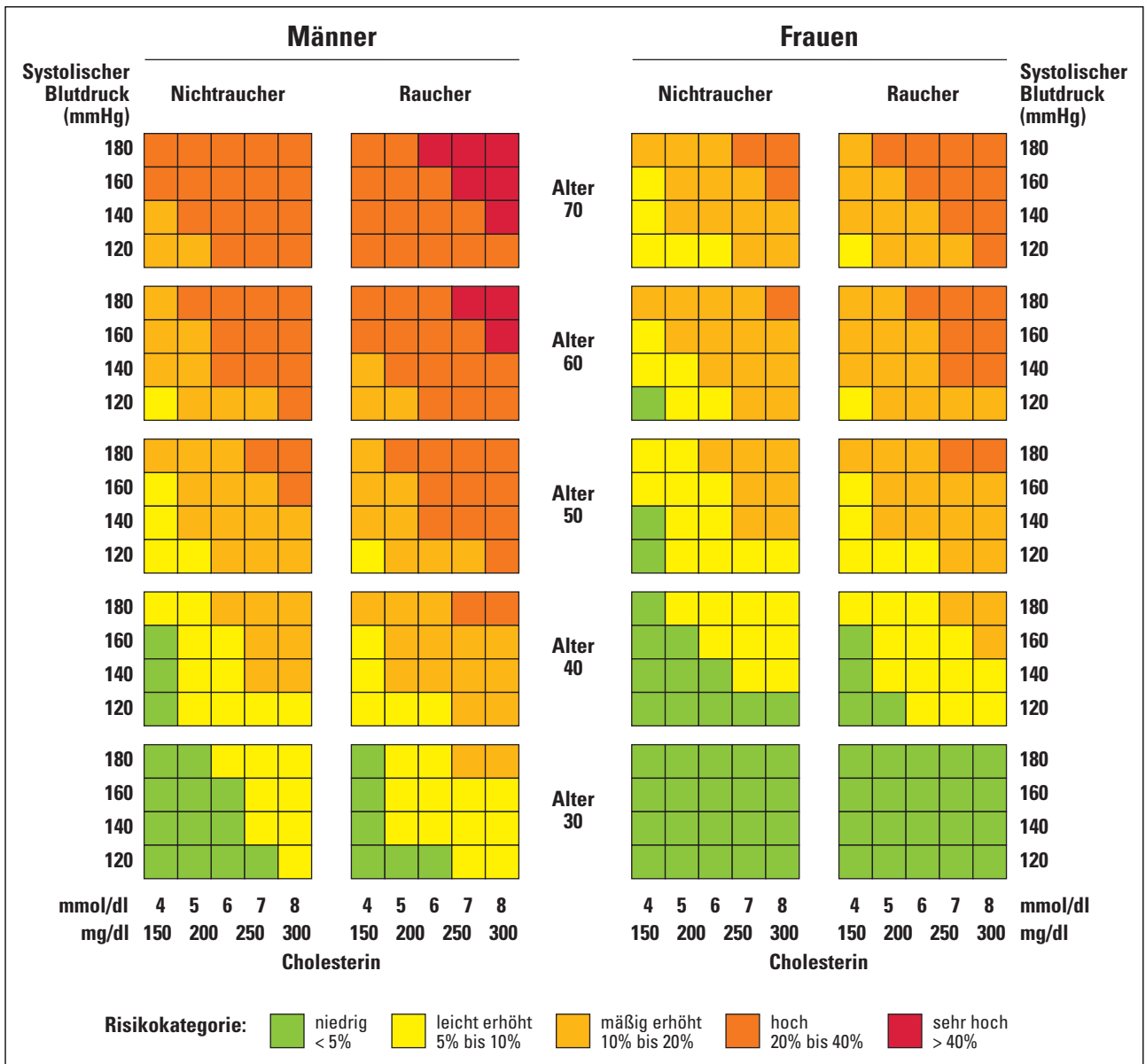
Die einzelnen Wirkstoffe müssen sich daran messen lassen, inwiefern sie diese Ziele erreichen (Abbildung 4). Je größer das bestehende kardiovaskuläre Risiko, desto größer ist der Nutzen der lipidsenkenden Behandlung. Folgende Cholesterinwerte sollten entsprechend den Risikokategorien in Abbildung 3 angestrebt werden:

- **niedriges bis leicht erhöhtes Risiko*** (< 5–10 %)
 - Gesamtcholesterin: 195–230 mg/dl (5,0–5,9 mmol/l)
 - LDL-Cholesterin: 160–180 mg/dl (4,1–4,6 mmol/l)
- **mäßig erhöhtes Risiko*** (10–20 %)
 - Gesamtcholesterin: < 195 mg/dl (5,0 mmol/l)
 - LDL-Cholesterin: 130–160 mg/dl (3,4–4,1 mmol/l)
- **hohes Risiko**** (> 20 %)
 - Gesamtcholesterin: 175–195 mg/dl (4,5–5,0 mmol/l)
 - LDL-Cholesterin: 100–130 mg/dl (2,5–3,4 mmol/l)

* Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden innerhalb von 10 Jahren (siehe Abbildung 3).

** Vorhandensein einer KHK, anderer Arteriosklerosemanifestation oder 10-Jahresrisiko von > 20 % nach Abbildung 3.

Abbildung 3: Risikokategorien zur Primärprävention bei Hypercholesterinämie nach den Empfehlungen der European Society of Cardiology, der European Atherosclerosis Society, der European Society of Hypertension, der International Society of Behavioural Medicine, der European Society of General Practice/Family Medicine und des European Heart Network (2).



Vorgehen:

1. Anhand der Angaben zum Wert des Gesamtcholesterins, des Blutdrucks, zum Alter und Rauchen wird für den individuellen Patienten in Abbildung 3 das Kästchen gewählt, das seinen persönlichen Daten am nächsten kommt.
2. Der Farbe dieses Kästchens ist das Risiko in Prozent zugeordnet (niedrig, leicht erhöht, mäßig erhöht, hoch, sehr hoch), innerhalb der nächsten 10 Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden.

Beachte:

Ein höheres Risiko als ermittelt besteht zusätzlich bei

- Diabetes mellitus: das Risiko ist bei Männern annähernd verdoppelt, bei Frauen mehr als zweifach so hoch
- familiärer Hyperlipidämie
- Familienanamnese mit gehäufte früher Arteriosklerose-Manifestation.

Die Tabelle setzt ein HDL-Cholesterin von 39 mg/dl (1,0 mmol/l) bei Männern und 43 mg/dl (1,1 mmol/l) bei Frauen voraus.

Patienten mit niedrigeren HDL-Cholesterinwerten und/oder mit Triglyceriden > 180 mg/dl (2,0 mmol/l) haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko.

Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung oder ausgeprägtem Risikoprofil (Abbildung 3: > 20 %) wird eine Senkung des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl vorgeschlagen. Faktoren, welche die Prognoseverbesserungen durch Lipidsenkung einschränken (sehr hohes Alter, eventuelle Komorbidität), begrenzen die Indikationsstellung.

Nichtmedikamentöse Therapie

Eine günstige Beeinflussung des Lebensstils (Nikotinabstinenz, Gewichts- und Blutdrucknormalisierung, körperliche Aktivität) ist wirksame Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Basis der Behandlung aller Fettstoffwechselstörungen sind geeignete Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität.

Wirksam kann ein allgemeines Ausdauertraining sein, wenn die Körpermuskulatur 2- bis 3mal pro Woche mindestens 20 Minuten belastet wird.

Ernährungstherapie

Die Wirksamkeit von Ernährungsfaktoren auf die Plasmalipide unterliegt individuell stärkeren Schwankungen. Dennoch zeigt sich ein starker Einfluß unterschiedlicher Ernährungsgewohnheiten auf die mittleren Cholesterinspiegel von Populationen.

Plasmalipide von Populationen mit hohem Verzehr von Fetten tierischen Ursprungs können 50 % höher als die mittleren Plasmalipide von Populationen sein, deren Nahrung vor allem aus Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft (mediterrane und ostasiatische Kost) besteht. Die Compliance einer Ernährungsumstellung erhöht sich mit der Intensität der Beratung.

Tabelle 6 faßt die wichtigsten diätetischen Maßnahmen zum Erreichen

niedrigen LDL-Cholesterins zusammen.

Eckpunkte sind die Beschränkung der Gesamtfettmenge, bei hohem Risiko auf unter 30 % der zugeführten Energie, die Verringerung des Verzehrs von Fetten mit gesättigten Fettsäuren und die Unterschreitung von 300 mg Nahrungscholesterin täglich. Zusätzlich wirksam können Ballaststoffe sein (mehr als 30 g/Tag).

Eine klinische Relevanz des Einflusses von *Omega-3-Fettsäuren* auf den LDL-Metabolismus ist nicht erwiesen, Triglyceriderhöhungen können dagegen auf höhere Dosierungen von langkettigen Omega-3-Fettsäuren ansprechen. Experimentelle Untersuchungen und epidemiologische Studien sprechen dafür, daß Omega-3-Fettsäuren wahrscheinlich durch antithrombogene und antiarrhythmogene Wirkungen bei der sekundären Prävention des Herzinfarktes wirksam sind (13).

Pharmakotherapie

Wirkstoffauswahl

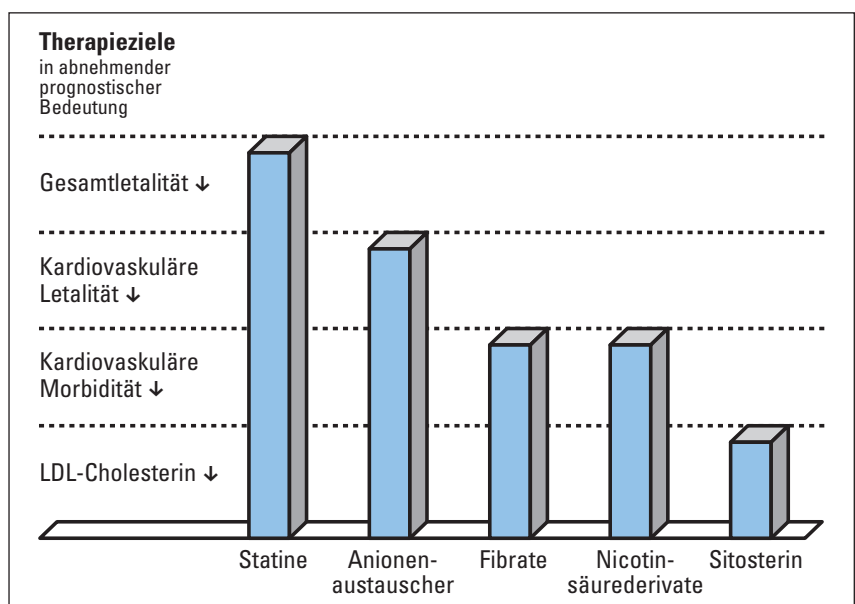
Kriterien für die Auswahl eines lipidsenkenden Arzneimittels sind:

1. Eignung des Wirkungsprofils für die entsprechende Fettstoffwechselstörung (Tabellen 7 und 8),
2. Beleg der Wirksamkeit im Sinne einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Letalität sowie Gesamtletalität,
3. individuelle lipidsenkende Wirkung und Verträglichkeit.

Die Wirksamkeit ist nach diesen Kriterien für die einzelnen Substanzen bzw. Substanzgruppen sehr unterschiedlich belegt (Abbildung 4).

Bei Erreichen des Behandlungsziels unter der Standarddosierung sollte versucht werden, bis zu welcher Dosisreduktion die Wirksamkeit noch erhalten werden kann.

Abbildung 4: Transparenzdiagramm zum Wirksamkeitsbeleg: In klinischen Studien nachgewiesene Erreichbarkeit bedeutsamer therapeutischer Ziele durch Vertreter unterschiedlicher Wirkstoffgruppen



Nur bei eingeschränkter Wirksamkeit oder Verträglichkeit kommt eine **Kombinationsbehandlung** in Betracht. Günstige Wirkungen sind dabei von der Kombination eines resorbierbaren Lipidsenkers, z. B. einem Statin (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Cholesterin-Synthese-Hemmer = CSE-Hemmer), der Nicotinsäure oder einem Fibrat mit einem nichtresorbierbaren Lipidsenker wie Colestyramin oder Colestipol (Anionenaustauscher) zu erwarten. Das Risiko der unter der Statin-Therapie möglichen **unerwünschten Wir-**

kungen auf die Muskulatur (Myopathie mit und ohne CK-Erhöhung, gegebenenfalls bis zur Rhabdomyolyse) wird durch Kombination mit Fibraten erhöht. Sollte in besonderen Ausnahmen eine klinische Indikation zu einer derartigen Kombinationsbehandlung bestehen, ist eine enge Verträglichkeitskontrolle (GPT, CK u. ALD alle 4–8 Wochen) erforderlich. Bei sehr ausgeprägten Hyperlipoproteinämien mit hohem kardiovaskulären Risiko sind auch Dreifach-Kombinationen eingesetzt worden. Die Akzeptanz die-

ser Behandlung über längere Zeit wird durch zunehmende Einschränkungen der Verträglichkeit begrenzt.

Tabelle 7 zeigt neben Hinweisen zum Wirkungsmechanismus das unterschiedliche Wirkungsprofil der Lipidsenker auf die Lipoproteine bzw. auf Cholesterin und Triglyceride, das die Grundlage für eine gezielte Anwendung darstellt.

Tabelle 8 vermittelt eine vergleichende Übersicht über Substanzen, die zur Senkung erhöhter Lipide eingesetzt werden. Keine Substanzgruppe allein

Tabelle 6: Prinzipien der Ernährungstherapie zur LDL-Senkung

Nährstoff	Menge* (Umsetzung schrittweise, bedarfs- und wirkungsgerecht)	Typische Lebensmittel
Gesamtkalorien	zur Erreichung und Erhaltung des wünschenswerten Gewichts	
Gesamtfett	< 30 %	Butter, Fette, fette Milchprodukte, fette Fleisch- und Wurstwaren (sogenannte unsichtbare Fette beachten!)
Fettsäuren	gesättigte: < 10 % einfach ungesättigte: 10 – 15 % mehrfach ungesättigte: bis 10 %	Bestandteil der meisten Fette tierischen Ursprungs z. B. modernes Rapsöl, Olivenöl, Soja-, Maiskeim-, Sonnenblumenöl, Diät-Margarine
Cholesterin	< 300 mg/Tag	z. B. Eigelb (möglichst nicht mehr als 2/Woche), Innereien
Kohlenhydrate	50 – 60 %	Obst, Gemüse, Kartoffeln, Getreideprodukte
Eiweiß	10 %	z. B. Fisch, mageres Geflügel, halbfette Milchprodukte, mageres Schweine-, Rind- und Lammfleisch
Ballaststoffe	> 30 g/Tag	Gemüse, Obst, Vollkornprodukte, Cerealien (z. B. Haferkleie)

* in g oder mg/Tag bzw. in % der gesamten Energie

führt bei allen Formen von Hyperlipidämien zu befriedigenden metabolischen Effekten. Unter der Gabe jeder der genannten Substanzen können relevante unerwünschte Wirkungen auftreten.

Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen/Wirkstoffgruppen

Statine

Die Statine sind bei befriedigender Verträglichkeit die Substanzgruppe, die bei überwiegender Hypercholesterinämie die stärkste LDL-senkende Wirkung aufweist. Möglicherweise tragen auch andere Mechanismen zur kardiovaskulären Prävention bei (14). Mit unerwünschten Wirkungen (vor allem an Muskel und Leber) muß jedoch gerechnet werden.

↑↑ Es konnte mit Simvastatin und Pravastatin gezeigt werden, daß eine lipidsenkende Therapie mit sekundärpräventivem Anspruch nicht nur die Letalität der KHK, sondern auch die Gesamtletalität senken kann (9, 15). Die CARE-Studie bestätigte und erweiterte die Kenntnis des therapeutischen Nutzens der Lipid-Intervention durch den Nachweis einer 24 %igen Ereignis-Reduktion bei Post-Infarktpatienten mit durchschnittlichen, d. h. im Mittel deutlich niedrigeren (< 240 mg/dl) Cholesterinwerten (8). Während sich bei der CARE-Studie keine signifikante Reduktion der Gesamtletalität fand, konnte diese bei vergleichbaren Cholesterinwerten in der LIPID-Studie nachgewiesen werden (15). Auch Risikopatienten mit Hypercholesterinämie, aber ohne Myokardinfarkt in der Anamnese können von einer lipidsenkenden Therapie mit Reduktion der KHK- und Gesamtletalität profitieren (16). Die AFCAPS/Tex-

CAPS-Studie zeigt in primärpräventiver Intention eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen und Männern für durchschnittlich niedrigere LDL-, aber auch erniedrigte HDL-Cholesterinwerte (17), ohne jedoch die Gesamtletalität zu senken.

Anionenaustauscher

↑↑ Die nichtresorbierbaren Anionenaustauscher besitzen in der Langzeittherapie von Cholesterinerhöhungen wegen ihrer Wirksamkeit mit Senkung der koronaren Morbidität und Letalität (18) und Sicherheit einen hohen Stellenwert. Ihre Wirksamkeit konnte auch in anderen Untersuchungen gezeigt werden, wobei allerdings eine Kombinationsbehandlung mit anderen Lipidsenkern durchgeführt wurde (19, 20).

↔ Belege zur Reduktion der Gesamtletalität fehlen.

Ihr Einsatz wird jedoch durch belastende unerwünschte Wirkungen wie schlechter Geschmack, Völlegefühl, Meteorismus und Obstipation sehr stark begrenzt.

Fibrate

Fibrate sind in Deutschland eine immer noch häufig verordnete Substanzgruppe zur Senkung erhöhter Lipide. Während Fibrate sich durch einen stärkeren Triglycerid-senkenden Effekt auszeichnen, ist die LDL-senkende Wirkung geringer. HDL-Cholesterin kann aber ansteigen. Eine Kontroverse über den klinischen Nutzen von Fibraten beruht auf dem negativen Ergebnis der WHO-Studie (21, 22) und der bislang noch nicht dargestellten Beeinflussung der Gesamtletalität unter Fibrat-Gabe.

↑↑ Eine Senkung der kardiovaskulären Morbiditätsparameter durch Fibrate konnte durch mehrere klinische Studien (23–25) belegt werden.

↔ Belege für eine günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Letalität oder Gesamtletalität liegen nicht vor.

Nicotinsäurederivate

↑↑ Für Nicotinsäurederivate konnte eine geringgradige Senkung der kardiovaskulären Morbidität gezeigt werden (26, 27). Eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität fand sich auch in anderen Studien, wobei allerdings auch andere Lipidsenker als Kombinationspartner gegeben wurden (19, 20).

↔ Belege für eine günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Letalität oder Gesamtletalität liegen nicht vor.

Aufgrund ihrer Nebenwirkungen sind Derivate der Nicotinsäure als Reserve-Lipidsenker zur Sekundärprävention sonst unzureichend einstellbarer Dyslipoproteinämien anzusehen und werden in Deutschland in wesentlich geringerem Umfang verordnet. Erst in höheren Dosen, die oft mit unerwünschten Wirkungen einhergehen, ist ein stärkerer Effekt zu erwarten, der noch mehr die Triglyceride als das Cholesterin betrifft.

Sitosterin

Sitosterin ist ein pflanzliches Sterin, das durch kompetitive Hemmung der Cholesterinresorption im Darm cholesterinsenkend wirkt. Die vergleichsweise seltene Verordnung von Sitosterin kann mit dem häufig weniger ausge-

prägt cholesterinsenkenden Effekt zusammenhängen.

Aufgrund der starken Variabilität der Wirkung in Abhängigkeit von Darreichungsform und Patient können Dosierungen über 6 g/Tag erforderlich werden.

↔ Für Sitosterin liegen keine Belege vor, die eine Beeinflussung der kardiovaskulären Morbidität und Letalität oder der Gesamtletalität nachweisen.

Sitosterin wurde auch bei Kindern untersucht, da es nicht resorbiert wird, aber besser schmeckt als Cholestyramin. Ein Risiko ist die Sitosterin-Gabe bei der sehr seltenen Sitosterolämie, bei der die normalerweise nicht stattfindende Resorption pflanzlicher Sterine auch zu xanthomatösen Ablagerungen im Organismus führen kann.

Vitamine

Die oxidative Modifikation von Lipoproteinen ist möglicherweise eine Voraussetzung für deren Atherogenität. Das antioxidative Potential von Vitaminen (Vitamin E, Vitamin C, beta-Carotin) wird für den Nutzen einer

zusätzlichen Gabe höherer Vitamin-Dosen geltend gemacht.

↔ Die Ergebnisse vorliegender Studien zum klinischen Nutzen einer Vitamin-Supplementation reichen für eine generelle Empfehlung nicht aus (28).

Knoblauch-Präparate

↓↓ Neuere kontrollierte Untersuchungen zur Wirksamkeit von Knoblauch-Präparaten ließen keinen relevanten Effekt auf die Serumlipide erkennen (29, 30). Daten zu klinischen Endpunkten fehlen.

Typische Behandlungskonstellationen primärer Fettstoffwechselstörungen werden in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Weiterführende therapeutische Verfahren

LDL-Apherese

Für medikamentös nicht ausreichend beeinflussbare, schwere Hypercholesterinämien und sehr hohes kardiovaskuläres Risiko kommt als vierte Stufe der Behandlung der Einsatz technischer Verfahren zur extrakorporalen

LDL-Elimination (LDL-Apherese) in Frage. Die Indikation hierzu hängt von der Art der Fettstoffwechselstörung, unzureichender Wirksamkeit vorausgegangener adäquater Therapien und dem Ausmaß des kardiovaskulären Risikos ab:

1. homozygote Form der familiären Hypercholesterinämie,
2. Primärprävention der KHK bei jungen Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und positiver Familienanamnese: meist familiäre Hypercholesterinämie in heterozygoter Merkmalsform,
3. Sekundärprävention bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie.

Die Indikationsstellung sollte durch einen unabhängigen Kardiologen/Lipidologen erfolgen, nicht durch den Arzt, an den der Patient bei bestätigter Indikation zur Durchführung der LDL-Apherese überwiesen wird (31).

II. Kombinierte Hyperlipidämie

Diagnostik, Indikationsstellung, Behandlungsziel, nichtmedikamentöse und Pharmakotherapie stellen im

Tabelle 7: Lipidsenkende Wirkstoffe I

Wirkstoff/-gruppe	Wirkungsmechanismen	Wirkungen*
Anionenaustauscher	Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren	LDL ↓↓
Statine	Hemmung der Cholesterin-Biosynthese, LDL-Rezeptor-Expression ↑	LDL ↓↓↓, (VLDL ↓), (HDL ↑)
Fibrate	Katabolismus triglyceridreicher Lipoproteine ↑	VLDL ↓↓, LDL ↓, HDL ↑
Nikotinsäure	VLDL-Synthese ↓	VLDL ↓↓, LDL ↓, HDL ↑
Sitosterin	Cholesterin-Resorption ↓	LDL ↓

* Die halbquantitative Angabe ist ein Hinweis auf häufigere Effekte, die im einzelnen in Abhängigkeit von der Ursache der Fettstoffwechselstörung stark schwanken können.

Tabelle 8: Lipidsenkende Wirkstoffe II (UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktionen, pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA)

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung	Wichtige unerwünschte Wirkungen
Statine		
Atorvastatin	10 – 20 (80) mg	UAW: unspezifische Oberbauchbeschwerden, Transaminasenerhöhungen. IA: Muskelbeschwerden mit und ohne CK-Erhöhungen, besonders in Kombination mit anderen Medikamenten (z. B. Fibrate, Nicotinsäurederivate, Mibefradil, Makrolid-Antibiotika, Azol-Antimykotika, Ciclosporin , pk), bis zu Rhabdomyolyse und Nierenversagen; zu Unterschieden im Interaktionspotential der einzelnen Statine siehe Fachinformation.
Cerivastatin	0,1 – 0,3 mg	
Fluvastatin	20 – 40 mg abends	
Lovastatin	10 – 80 mg mit den Mahlzeiten in 2 Einzeldosen oder abends	
Pravastatin	5 – 40 mg abends	
Simvastatin	5 – 40 mg abends	
Anionenaustauscher		
Colestyramin	4 – 32 g, einschleichende Dosierung mit möglichst viel Flüssigkeit, Erhaltungsdosis auf 2 Verabreichungen am Tag verteilen	UAW: Obstipation (evtl. erheblich!), Völlegefühl, selten: Transaminasenanstieg. IA: Resorptionshemmung von oralen Antikoagulanzen, Digitalisglykosiden, Diuretika, Gemfibrozil und Schilddrüsenhormonen bei nicht zeitlich versetzter Gabe, pk.
Colestipol	5 – 30 g, Anwendung ebenso wie Colestyramin	
Fibrate		
Bezafibrat	bis 3 x 200 mg oder 1 x 400 mg in retardierter Form	UAW: gastrointestinale Beschwerden, Transaminasenanstieg möglich, Muskelbeschwerden mit und ohne CK-Veränderungen, Erhöhung der Lithogenität der Galle mit eventueller Gallensteinbildung, Haarausfall. IA: Wirkungsverstärkung der Antikoagulanzen vom Cumarintyp. Verstärkung der Muskelbeschwerden durch Kombination mit Statinen , pk.
Etofibrat	1 bis 2 mal 500 mg in retardierter Form	
Fenofibrat	bis 3 x 100 mg oder 200 mg in mikronisierter Form oder 250 mg in retardierter Form	
Gemfibrozil	bis 2 x 450 mg oder 1 x 900 mg in retardierter Form	
Nicotinsäurederivate		
Acipimox	2 (– 3) x 250 mg/Tag	UAW: Hautrötung (Flush), Verringerung der Glukosetoleranz, gastrointestinale Beschwerden, Hyperurikämie, Transaminasenerhöhungen IA: Verstärkung der Muskelbeschwerden durch Kombination mit Statinen , pk.
Inositolnicotinat	3 x 800 mg/Tag	
Xantinolnicotinat	0,45 – 3 mg/Tag	
Sitosterin	2 – 6 g (bis 16 g)/Tag	UAW: Völlegefühl, gastrointestinale Beschwerden.

wesentlichen eine Kombination des bei der Beschreibung der Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie Gesagten dar (siehe dort). Bevorzugte Wirkstoffe zur Behandlung kombinierter Hyperlipidämien sind den Tabellen 7 und 9 zu entnehmen. Seltenere ausgeprägte Erhöhungen von Cholesterin (> 300 mg/dl) und Triglyceriden (> 400 mg/dl) können unter dem Verdacht auf

eine Typ III-(Remnant-) Hyperlipoproteinämie die Überweisung an spezialisierte Zentren notwendig machen.

III. Hypertriglyceridämie

Indikationsstellung zur Therapie

Auch für die Behandlung von Hypertriglyceridämien gilt prinzipiell das in

Abbildung 2 vorgestellte Schema der Stufentherapie. Tabelle 11 gibt Empfehlungen zur Bewertung von Hypertriglyceridämien, d. h. Werten über 200 mg/dl (2,3 mmol/l) nüchtern, wieder. Bei der Indikationsstellung zur Therapie ist zu berücksichtigen, daß die Beziehungen zwischen Hypertriglyceridämien und kardiovaskulärem Risiko weniger konstant sind als die

Tabelle 9: Medikamentöse Behandlung wichtiger primärer Fettstoffwechselstörungen

Störung	erhöhte Lipoproteine	Therapie der I. Wahl	Therapie der II. Wahl
Hypercholesterinämie			
Polygene Hypercholesterinämie	LDL	Statine	Anionenaustauscher, Fibrate.
Familiäre Hypercholesterinämie	LDL	Statine, auch kombiniert mit Anionenaustauschern	Eventuell 3fach-Kombination, z. B. auch mit Nicotinsäure; bei Nichterreichen des therapeutischen Ziels und hohem Risiko eventuell extrakorporale LDL-Elimination.
Kombinierte Hyperlipidämien			
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie	VLDL + LDL	bei überwiegender Hypertriglyceridämie Fibrate, bei deutlicher Hypercholesterinämie und nur mäßig erhöhten Triglyceriden Statine	Kombination von Anionenaustauschern und Fibraten, bei Patienten mit hohem Risiko in bes. Ausnahmen Kombination von Statinen und Fibraten unter engmaschiger Verträglichkeitskontrolle.
Typ III-(Remnant-) Hyperlipoproteinämie	IDL	Fibrate	
Hypertriglyceridämien			
Familiäre Hypertriglyceridämie	VLDL	Ernährungstherapie	Eventuell Fibrate oder Nicotinsäure, wenn ein klinischer Nutzen erwartet werden kann.
Chylomikronämie-Syndrom	Chylomikronen und meist VLDL	spezielle, evtl. stationär einzuleitende rigorose Umstellung der Ernährung auf absolute Restriktion langkettiger Fettsäuren zugunsten mittelkettiger Fettsäuren, z. B. Ceres® – diätet. Lebensmittel	Versuchsweise Nicotinsäure, Fibrate, eventuell Kombinationen, höher dosierte langkettige Omega-3-Fettsäuren (6–12 g/Tag).

Beziehungen zwischen Hypercholesterinämien und koronarer Herzkrankheit. Die Indikationsstellung zur Triglycerid-senkenden Therapie unterliegt vor allem klinischen Kriterien (individuelles kardiovaskuläres Risiko). Eine absolute Indikation zur wirksamen Triglyceridsenkung sind Pankreatitiden im Zusammenhang mit erheblichen Hypertriglyceridämien (meist über 800 mg/dl). Eine Hypertriglyceridämie findet sich häufig bei Diabetes mellitus und ist ein Charakteristikum des metabolischen Syndroms (s. a. Abschnitt Diabetes mellitus Typ 2).

Therapieziel

Behandlungsziel ist eine Reduktion der Triglyceride auf unter 200 mg/dl (2,3 mmol/l), wenn die klinische Konstellation es wahrscheinlich macht, daß die Triglyceride einen Anteil am Krankheitsgeschehen haben. Bei Diabetes mellitus wird eine Reduktion der

Triglyceride auf unter 150 mg/dl (1,7 mmol/l) vorgeschlagen (s. a. Abschnitt Diabetes mellitus Typ 2).

Nichtmedikamentöse Therapie

Ernährungstherapie

Das Erreichen des Normalgewichtes kann eine Voraussetzung zur diätetischen Normalisierung erhöhter Triglyceride sein (Tabelle 11). Häufig verursacht der Genuß von Alkohol teilweise erhebliche Hypertriglyceridämien. Rasch resorbierbare Kohlenhydrate fördern (ebenso wie eine sehr strikte Fettrestriktion zugunsten von Kohlenhydraten) höhere Triglyceridspiegel. Allgemeine Maßnahmen zu Lebensstil und körperlicher Aktivität wie oben bei der Behandlung der Hypercholesterinämie beschrieben.

Pharmakotherapie

Für die medikamentöse Therapie stehen bei nicht ausreichendem Erfolg

durch eine diätetische Behandlung vor allem Fibrate und Nicotinsäurederivate (siehe Tabelle 8, auch 7 und 9) zur Verfügung.

Für exzessive Hypertriglyceridämien (> 800 mg/dl) mit Chylomikronen auch im Nüchternzustand existiert keine medikamentöse Alternative zur absoluten Einschränkung langkettiger Fettsäuren zugunsten mittelkettiger Fettsäuren. Diese können direkt ins Pfortaderblut aufgenommen werden, ohne daß Chylomikronen im Darm entstehen.

Hochdosierte Gaben von langkettigen Omega-3-Fettsäuren sind als wirksam zur Senkung erheblicher Hypertriglyceridämien beschrieben worden. Wirkungsmaß und Anhalten der Wirkung unterliegen allerdings starken Schwankungen.

Tabelle 10: Bewertungskriterien für Hypertriglyceridämien

<p>1. Isolierte mäßiggradige Hypertriglyceridämie (Triglyceride 200–400 mg/dl)</p> <p>Möglicher Ausdruck einer familiären Hypertriglyceridämie. Eine Indikation zur eventuellen Therapie (meist diätetisch) ist von klinischen Kriterien kardiovaskulärer Krankheitsmanifestationen abhängig zu machen.</p>	<p>2. Kombinierte Hyperlipidämie (Triglyceride 200–400 mg/dl und LDL-Cholesterin > 130 mg/dl)</p> <p>Häufig sekundär und dann durch Beeinflussung der zugrundeliegenden Störung zu behandeln, häufig auch Ausdruck einer primären Hyperlipidämie, vor allem einer familiären kombinierten Hyperlipidämie, selten auch Ausdruck einer Typ III-(Remnant-) Hyperlipoproteinämie (gleichsinnige Vermehrung von Cholesterin und Triglyceriden). Die Indikation zur medikamentösen Therapie ist abhängig vom kardiovaskulären Risiko.</p>	<p>3. Schwere Hypertriglyceridämie (Triglyceride > 400 mg/dl)</p> <p>Therapieindikation vor allem bei mit Hypertriglyceridämien assoziierten Pankreatitiden, Behandlungsindikation auch bei Assoziation mit anderen KHK-Risikofaktoren, vor allem einem schlecht einstellbaren Diabetes mellitus Typ 2.</p>
--	---	---

Sekundäre Fettstoffwechselstörungen

Indikationsstellung zur Therapie

Die Diagnose einer sekundären Fettstoffwechselstörung erfolgt wie zur Sicherung der zugrundeliegenden Erkrankung erforderlich.

Neben Formen primärer Hyperlipoproteinämien mit gut definierter Behandlungsindikation variiert der Krankheitswert und damit die Behandlungsindikation sekundärer Hyperlipidämien, sofern diese sich nicht durch Beseitigung der Ursache korrigieren lassen.

Tabelle 12 klassifiziert die Indikation zur Pharmakotherapie bei sekundären Fettstoffwechselstörungen.

Diabetes mellitus (Typ 2)

Der Diabetes mellitus nimmt hinsichtlich der Therapieindikation zur Senkung sekundärer Hyperlipidämien eine Sonderstellung ein. Besonders der unzureichend eingestellte Diabetes mellitus (Typ 2) geht mit charakteristischen Lipidveränderungen, nämlich erhöhten Triglyceriden und erniedrigten HDL, einher. Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus in der 4S- und in der CARE-Studie (8, 9, 32) unterstreicht das sich aufgrund der Prävention ohnehin ergebende Therapieziel für LDL-Cholesterin bei hohem Risiko, nämlich < 100 bis 130 mg/dl (2,6–3,4 mmol/l). Für den therapeutischen Nutzen der Triglyceridsenkung mit Fibraten spricht eine Subgruppenanalyse der Helsinki-Herzstudie (33). Sie rechtfertigt als Therapieziel für Triglyceride < 150 mg/dl (1,7 mmol/l).

Nichtmedikamentöse und Pharmakotherapie

Eine nichtmedikamentöse Therapie (günstige Beeinflussung des Lebensstils, Ernährungstherapie und körperliche Aktivität) ist auch bei sekundären Hyperlipidämien sinnvoll, die sich nicht durch Behandlung der Grunderkrankung normalisieren lassen.

Wird bei Therapieresistenz der Grunderkrankung eine medikamentöse Behandlung erforderlich, so folgt sie, der Manifestation der Fettstoffwechselstörung entsprechend, (Hypercholesterinämie, kombinierte Hyperlipidämie oder Hypertriglyceridämie) den Prinzipien der medikamentösen Behandlung, wie bei den korrespondierenden primären Fettstoffwechselstörungen beschrieben.

Tabelle 11: Prinzipien der Ernährungstherapie zur Triglyceridsenkung

Nährstoff	Menge	Typische Lebensmittel
Gesamtkalorien	zur Erreichung und Erhaltung des Sollgewichts	
Gesamtfett	< 30 % der Energie	
Cholesterin	< 300 mg/Tag	
Kohlenhydrate	Ersatz rasch resorbierbarer durch komplexe Kohlenhydrate	ballaststoffreiche Vollkornprodukte, Kartoffeln, Gemüse, Obst
Eiweiß	10 % der Energie	
Ballaststoffe	> 30 g/Tag	ballaststoffreiche Vollkornprodukte, Kartoffeln, Gemüse, Obst
Alkohol	Karenz	

Bei massiven Hypertriglyceridämien (Chylomikronämie-Syndrom): absolute Restriktion von Fetten mit langkettigen Fettsäuren (FS) zugunsten von Fetten mit mittelkettigen FS (z. B. Ceres® – diätet. Lebensmittel), absolute Alkoholkarenz, Versuch hochdosierter, langkettiger Omega-3-Fettsäuren (z. B. 6 – 12g/Tag in Kapseln).

Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen

Kinder und Heranwachsende

Eine absolute Indikation zur lipidsenkenden Therapie besteht für Stoffwechselstörungen, die schon in der Kindheit zu möglichen klinischen Komplikationen führen können. Das sind die familiäre Hypercholesterinämie, vor allem in homozygoter Merkmalsform, sowie massive Hypertriglyceridämien, die durch Pankreatitiden klinisch relevant werden.

Bei weniger ausgeprägtem Risiko, d. h. der Manifestation eventueller Komplikationen der Stoffwechselstörung jenseits des Kindesalters und jenseits der Adoleszenz, können zunächst eine sehr sorgfältige Beobachtung und Dokumentation sowie eine Ernährungstherapie im Vordergrund stehen. Eine LDL-senkende Pharmakotherapie bei Formen atherogener Dyslipoproteinämien hat nach der Pubertät nicht mehr die Risiken, die bei einer hochwirksamen Langzeittherapie im Kindesalter diskutiert werden müssen.

↔ Studien mit klinischen Endpunkten zur Begründung des therapeutischen Nutzens im Sinne einer Koronarprotektion des bei Kindern untersuchten Sitosterins oder von Anionenaustauschern liegen nicht vor.

Postmenopausale Frauen

Frauen haben bis zur Menopause ein weniger atherogenes Lipoproteinprofil und ein geringeres KHK-Risiko. Erhöhungen des Gesamtcholesterins vor der Menopause werden nicht selten durch ein erhöhtes, nicht therapiebedürftiges HDL-Cholesterin verursacht.

Für eine Therapie mit sekundärpräventivem Anspruch gelten die oben wiedergegebenen Empfehlungen. Subgruppenanalysen der 4S-Studie (34) und der CARE-Studie (35) belegen den therapeutischen Nutzen der lipidsenkenden Therapie in der Sekundärprävention auch für Frauen.

Eine lipidsenkende Therapie mit primärpräventivem Anspruch ist vor der Menopause bei Stoffwechselstörungen erforderlich, deren kardiovaskuläres Risiko sehr hoch ist, z. B. bei der familiären Hypercholesterinämie und der Typ III-(Remnant-) Hyperlipoproteinämie. Nach der Menopause gelten für Frauen und Männer die gleichen oben genannten Therapieziele.

Ältere Patienten

↑ Auch für ältere Patienten, z. B. in der CARE-Studie (8) bis 75 Jahre, ist der therapeutische Nutzen der Lipidsenkung in der Sekundärprävention belegt.

Eine lipidsenkende Therapie bei älteren Patienten (über 75 Jahre) wird aber nur dann als sinnvoll angesehen, wenn

1. Komplikationen kardiovaskulärer Erkrankungen klinisch relevant sind (sekundärpräventive Intention),
2. die Lipidstoffwechselstörung nach Ausmaß, Ätiologie und Dauer relevant ist,
3. die durch Alter und eventuelle Komorbidität des Patienten bestimmte Prognose den Nutzen präventiver Maßnahmen überhaupt zulässt und
4. die Sicherheit der Therapie überwacht werden kann.

Tabelle 12: Therapierelevante Klassifikation sekundärer Hyperlipidämien

Kontraindikation für die medikamentöse Behandlung

- Schwangerschaft

Eingeschränkte Indikation zur medikamentösen Behandlung

- Alkoholabusus
- Medikamenteneinnahme (siehe Tabelle 2)
- Lebererkrankungen

Medikamentöse Behandlung kommt unter genauer Wirksamkeits- und Verträglichkeitsüberwachung in Betracht

- Diabetes mellitus
- Chronische Nierenerkrankungen

LITERATUR

1. EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY: Prevention of Coronary Heart Disease: Scientific Background and New Clinical Guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: 113–156.
2. WOOD D, DE BACKER G, FAERGEMAN O, GRAHAM I, MANCIA G, PYÖRÄLÄ K TOGETHER WITH MEMBERS OF THE TASK FORCE: Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.
3. CREMER P, NAGEL D, MANN H ET AL.: Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 1997; 129: 221–230.
4. BUCHER HC, GRIFFITH LE, GUYATT GH: Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Stroke. A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med* 1998; 89–95.
5. CROUSE JR, BYINGTON RP, HOEN HM, FURBERG CD: Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1305–1310.
6. JOHANNESSON M, JÖNSSON B, KJESHAUS J ET AL. FOR THE SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP: Cost Effectiveness of Simvastatin Treatment to Lower Cholesterol Levels in Patients with Coronary Heart Disease. *NEJM* 1997; 336: 332–336.
7. WEST OF SCOTLAND CORONARY PREVENTION GROUP: West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339–1342.
8. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA ET AL. FOR THE CHOLESTEROL AND RECURRENT EVENTS TRIAL INVESTIGATORS: The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *NEJM* 1996; 335 (14): 1001–1009.
9. SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
10. TROCHE CJ, TACKE J, HINZPETER B, DANNER M, LAUTERBACH KW: Cost-effectiveness of primary and secondary prevention in cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. C): C59–C65.
11. GOLDMAN L, WEINSTEIN MC, GOLDMAN PA, WILLIAMS LW: Cost-effectiveness of HMG-CoA Reductase Inhibition for Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *JAMA* 1991; 265: 1145–1151.
12. PHAROAH PDP, HOLLINGWORTH W: Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population. *BMJ* 1996; 312: 1443–1448.
13. DE LORGERIL M, RENAUD S, MAMELLE N ET AL.: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454–1459.
14. ROSENSON RS, TANDNEY CC: Antithrombotic Properties of Statins. Implications for Cardiovascular Event Reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643–1650.
15. THE LONG-TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHAEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP: Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *NEJM* 1998; 339: 1349–1357.
16. SHEPHERD J ET AL.: for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group, Prevention of coronary heart disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *NEJM* 1995; 20: 1301–1307.
17. DOWNS RJ, CLEARFIELD, M, WEIS S ET AL.: Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. Results of AFCAPS/ TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
18. LIPID RESEARCH CLINICS CORONARY PRIMARY PREVENTION TRIAL RESULTS: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. II. Relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1987; 251: 351–364, 365–374.
19. BROWN G ET AL.: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apoB. *NEJM* 1990; 323: 1289–1299.
20. BRENSIKE JF ET AL.: Effect of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69: 313–324.
21. OLIVER F, HEADY JA, MORRIS JN, COOPER J: A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978; 40: 1069–1118.
22. OLIVER MF, HEADY JA, MORRIS JN, COOPER J: WHO Cooperative Trial on Primary Prevention of Ischaemic Heart Disease with Clofibrate to Lower Serum Cholesterol: Final Mortality Follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 1984; 600
23. ERICSSON C-G, HAMSTEN A, NILSSON J ET AL.: Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients (BECAIT). *Lancet* 1996; 347: 849–853.
24. MANNINEN V, ELO O, FRICK MH ET AL.: Lipid Alterations and Decline in the Incidence of Coronary Heart Disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260 (5): 641–651.
25. HAHMANN HW, BUNTE T, HELLWIG N ET AL.: Quantitative Koronarangiographie: Progression und Regression von Koronarstenosen – Eine Interventionsstudie mit Fenofibrat. *Z Kardiol* 1991; 80: 589–594.
26. THE CORONARY DRUG RESEARCH PROJECT GROUP: Clofibrate and Niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360–381.
27. CANNER PL, BERGE KG, WENGER NK: Fifteen-year morbidity in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245–1255.
28. THIERY J, TEUPSER D: Ist eine Vitamin E-Supplementierung zur Prävention der koronaren Herzkrankheit sinnvoll? *Internist* 1997; 38: 168–176.
29. NEIL HAW, SILAGY CA, LANCASTER T ET AL.: Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidaemia: a controlled trial and metaanalysis. *J Royal Coll Phys of London* 1996; 30: 329–334.
30. BERTHOLD HK, SUDHOP T, VON BERGMANN K: Effect of a Garlic Oil Preparation on Serum Lipoproteins and Cholesterol Metabolism. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1998; 279: 1900–1902.
31. BUNDESAUSSCHUSS DER ÄRZTE UND KRANKENKASSEN: „Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 91 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V“. *Bundesanzeiger* 1997; Nr. 243 vom 31.12.1997.

32. PYÖRÄLÄ K, PEDERSEN TR, KIEKSHUS J ET AL.: Cholesterol Lowering with Simvastatin Improves Prognosis of Diabetic Patients with Coronary Heart Disease. *Diabetes Care* 1997; 20 (4): 614.
33. TENKANEN L, MÄNIRÄ M, MANNINEN V: Some Coronary Risk Factors Related to the Insulin Resistance Syndrome and Treatment with Gemfibrozil. Experience From the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1995; 92: 1779–1785.
34. MIETTINEN TA, PYÖRÄLÄ K, OLSSON AG ET AL.: Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. *Circulation* 1997, 96: 4211–4218.
35. LEWIS SJ, SACKS FM, MITCHELL JS ET AL.: Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (1): 140–146.

Zur Methodik der Leitlinienerstellung

Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der „*Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997*“, publiziert im Deutschen Ärzteblatt 1997; 94: A-2154-2155.

1. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert.

2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Wichtigstes Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen Ziele (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneitherapie und dient der Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten. Die Arzneimittelkommission

der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewußt, daß derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbständiges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

3. Evidenz-gestützte Kategorisierung

Der Belegtheitsgrad wichtiger pharmakotherapeutischer Aussagen wird anhand von 4 Stufen kategorisiert (siehe Seite 2: Kategorien zur Evidenz).

4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Sie werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Verfahren erarbeitet und vom Vorstand der Arzneimittelkommission im Konsens verabschiedet.

5. Erstellung und Konsensusprozeß

Zur Beschreibung des Erarbeitungs- und Abstimmungsprozesses wird auf die ausführliche Darstellung verwiesen in: Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärztes-

chaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 1997; 91 (4): 375-383.

6. Abstimmungsprozeß mit wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen wurden inhaltlich abgestimmt mit der European Atherosclerosis Society (EAS).

7. Implementierung und Dissemination

Auf der Grundlage der ausführlichen Evidenz-gestützten Therapieempfehlung werden eine Kurzfassung (Handlungsleitlinie) „für den Praxisschreibetisch“ und eine Patienteninformation erstellt. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Diese Intention wird unterstützt durch die Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, in der es heißt: „*Es wird empfohlen, insbesondere die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erstellten und in „Arzneiverordnung in der Praxis“ veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen*“.

Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kas- senärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können sie gegen eine Ge- bühr erhalten (siehe letzte Umschlag- seite).

8. Evaluation

Eine Evaluierung der Therapieempfeh- lung/Leitlinie hinsichtlich ihres Ein-

flusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener the- rapeutischer Ziele wird angestrebt.

9. Aktualisierung

Eine zweijährliche Überarbeitung und Herausgabe der Empfehlungen ist vor- gesehen.

10. Träger/Finanzierung

Die Arzneimittelkommission der deut- schen Ärzteschaft ist ein wissenschaft- licher Fachausschuß der Bundesärzte- kammer und wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassen- ärztlicher Bundesvereinigung.

Hinweis

Die Dosierungsangaben sind Empfehlungen. Sie müssen dem einzelnen Patienten und seinem Zustand angepaßt werden. Die angegebenen Dosierungen wurden sorgfältig überprüft. Da wir jedoch für die Richtigkeit dieser Angaben keine Gewähr übernehmen, bitten wir Sie dringend, die Dosierungsempfehlungen der Hersteller zu beachten.

Patienten sind über Nutzen und Risiken einer Pharmakotherapie aufzuklären. Der Arzt sollte aufgrund der Unterschiede im Haftungsrecht den Patient auch über eine Verschreibung in einer in Deutschland nicht zugelassenen Indikation informieren und dies dokumentieren.

IMPRESSUM

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vertreten durch den Vorstand;

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.),
Prof. Dr. med. R. Lasek,
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker

Anschrift der Redaktion

Geschäftsstelle der
Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft

Postfach 41 01 25

50861 Köln

Telefon: 02 21 / 40 04 -517

Telefax: 02 21 / 40 04 -539

ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb

nexus GmbH

Friesenplatz 5

50672 Köln

Telefon: 02 21 / 25 72 817

Telefax: 02 21 / 25 73 084

Layout & Satz

Jentzsch + Jentzsch

Düsseldorf

© Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Köln 1999

Die Therapieempfehlungen einschließlich Handlungsleitlinie sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als in den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf der vorherigen Genehmigung der AkdÄ.

AUS DER LEITLINIENARBEIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

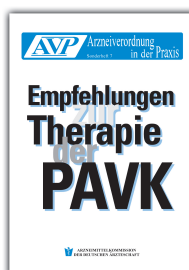
Weiterhin sind folgende Therapieempfehlungen erschienen:

Empfehlungen
zur Primär- und
Sekundärprävention des
ischämischen Insults (EB)



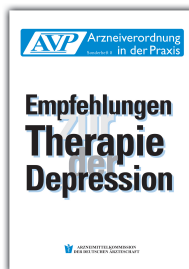
Empfehlungen
zur Therapie
von Rückenschmerzen

Empfehlungen
zur Therapie
von Tumorschmerzen



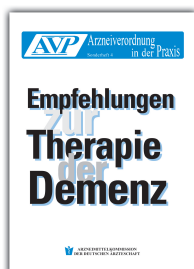
Empfehlungen
zur Therapie
der PAVK

Empfehlungen
zur Therapie
von chronischen
Kopf- und
Gesichtsschmerzen,
2. Auflage (EB)



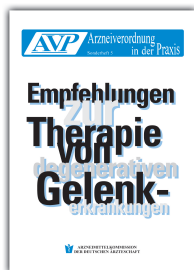
Empfehlungen
zur Therapie
der Depression

Empfehlungen
zur Therapie
der Demenz



Empfehlungen
zur Therapie
der arteriellen
Hypertonie
(EB)

Empfehlungen
zur Therapie
von degenerativen
Gelenkerkrankungen



Empfehlungen
zur Therapie
der chronischen
Herzinsuffizienz (EB)

(EB) = Evidenz-basiert

Die **Therapieempfehlungen** können zusammen mit dem Arzneimittelbulletin **Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)** gegen eine jährliche Schutzgebühr von **DM 58,-** (AiP/Studenten: **DM 35,-**) bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft abonniert werden. (Korrespondenzadresse siehe Impressum)